

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

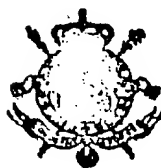
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

N° 675.379



Classification Internationale :

Brevet mis en lecture le :

31 -5- 1966

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

0918021709

BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;**Vu le procès-verbal dressé le 20 janvier 1966 à 15 h.35**au Service de la Propriété Industrielle ;*

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : A.H. ROBINS COMPANY INC.,
1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia (Etats-Unis d'Amérique)
repr. par MM. J. Gevers & Cie à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Compositions à libération prolongée,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 26 janvier 1965,
n° 428.210 au nom de Mr I. Lippmann dont elle est l'ayant
droit.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté il sera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 28 février 1966

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

J. HAMELS.

075379

5087
EP
AHR - 41

BREVET D'INVENTION

" Compositions à libération prolongée."

Société dite:

A. H. ROBINS COMPANY, INC.

*Priorité d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique
le 26 janvier 1965 sous le no. 428.210 au nom de Irwin
LIPPMANN.*

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques, et elle concerne plus particulièrement une composition convenant pour être préparée sous forme dosée et comprenant un agent pharmaceutiquement ou pharmacologiquement actif et un excipient du type gangue pour cet agent, ainsi qu'un procédé de fabrication de cette composition la composition étant ainsi constituée que, lorsqu'elle est administrée par voie interne, il y ait une libération prolongée de l'agent pharmaceutiquement ou pharmacologiquement actif pendant la période voulue de temps.

Lors de l'administration perorale d'agents médicaux, il est souvent souhaitable de fournir la dose prévue sous une forme permettant la libération de l'ingrédient actif dans le corps à un rythme retardé pendant une période prolongée de temps. Cela est souhaitable pour plusieurs raisons. Tout d'abord, on peut administrer une grande dose qui va maintenir l'agent pharmaceutiquement ou pharmacologiquement actif dans l'organisme à un niveau prédéterminé d'activité. En second lieu, on peut maintenir le niveau voulu d'activité pendant une période voulue de temps, même en administrant un plus petit nombre de doses, ce qui permet aux malades de vaquer à leurs activités quotidiennes de routine sans se soucier de l'administration fréquente d'un médicament. Une libération prolongée est importante également lorsqu'il peut être dangereux pour le malade de le déranger à des intervalles fréquents pour lui administrer un produit, ou dans les conditions de service régnant dans des hôpitaux bondés où une administration fréquente de produits crée une lourde charge au personnel de l'hôpital. En outre, lorsqu'on administre les produits hautement actifs, la libération prolongée ou retardée de ces produits évite qu'il y ait à un moment donné quelconque libération de concentrations inopportunes du produit actif, ou de concentrations suffisant à produire des effets secondaires indésirables.

On a mis au point un certain nombre de procédés, dans la technique antérieure, pour la libération prolongée d'un agent médicinal administré par voie interne. Dans un procédé, on l'orme en une dose unitaire

plusieurs particules relativement inertes, sur lesquelles a été appliqué le produit ou agent médicamenteux particulier. Certaines de ces particules sont prévues pour libérer le produit immédiatement après l'administration, alors que les particules restantes sont prévues pour libérer le produit après chacun des divers intervalles de temps. On prépare ce type de milieu dosé en enrobant de matières retardant la libération du produit les particules de produit, l'enrobage ayant diverses épaisseurs réglées, ou bien en granulant des particules de produit avec des quantités variables de matières retardant la libération ou l'action du produit. On mesure ensuite des mélanges finals de portions à libération immédiate et de portions introduisant divers retards de libération et l'on prépare des doses unitaires à partir des mélanges. Ce procédé a plusieurs inconvénients. La préparation des fractions à libération différente dans le temps, et le mélange subséquent de ces fractions, sont des opérations très laborieuses. En outre, la vitesse de libération de l'ingrédient actif des formes dosées peut ne pas toujours être reproductible en raison de la difficulté technique de distribution uniforme des granules à temps différent d'action dans chaque dose unitaire particulière, et en raison d'imperfections de l'enrobage ou du manque d'homogénéité dans les granulations.

Comme moyen d'éviter certaines des difficultés décrites ci-dessus, on a prolongé l'action des produits actifs par interaction chimique du produit actif avec certaines substances inoffensives. Dans une forme, on prépare le produit sous forme de tannates. Dans un

autre procédé, on a fait réagir le produit actif avec des résines échangeuses de cations. Un inconvénient majeur de ce type de forme dosée à libération prolongée est que le procédé est limité à des produits ioniques à faible dose, et la vitesse de libération de l'ingrédient actif dépend presque entièrement du pH des liquides gastro-intestinaux, qui va nettement varier dans l'estomac et dans l'intestin grêle.

Un autre procédé d'obtention d'une libération prolongée de produits dosés à administration perorale consiste en la préparation de comprimés dans lesquels la matière active est retenue dans une gangue. La vitesse de libération se règle alors par le réglage de la vitesse d'érosion de la gangue, la vitesse de diffusion de l'ingrédient actif hors de la gangue, ou par les deux processus. Ainsi une gomme hydrophile peut servir d'agent primaire dans la gangue, on peut utiliser ainsi des matières insolubles dans l'eau, ou bien on peut utiliser une variante de ces solutions, à savoir des mélanges de gommes hydrophiles et de matières insolubles dans l'eau comme agents primaires dans la gangue.

Les buts de la présente invention sont de fournir une composition :

- comprenant un agent à activité pharmacologique qui, par administration interne, va libérer l'agent actif selon une vitesse retardée ;

- que l'on peut mettre sous forme de comprimés par des moyens plus ou moins classiques, ces comprimés pouvant cependant fournir une libération de l'agent

actif, prolongée ou retardée de façon plus reproductible et plus prévisible pendant la période de libération prévue que les comprimés de la technique antérieure ;

- permettant de régler avec précision la longueur de la période de libération ;

- dont la vitesse et la période de libération sont reproductibles avec précision ;

- du type décrit et qui peut s'adapter à l'utilisation avec une grande variété de produits et autres agents médicaux de propriétés physiques et chimiques diverses ;

- que l'on peut fabriquer aisément et de façon peu coûteuse et qui ne nécessite qu'un petit nombre d'opérations de fabrication .

Un autre but encore consiste à fournir un procédé de fabrication de telles compositions pharmaceutiques qui sont actives sur une période prolongée de temps de libération. D'autres buts apparaîtront à l'homme de l'art, et d'autres encore apparaîtront à l'étude de l'exposé qui va suivre.

Selon la présente invention, on incorpore un agent à activité pharmaceutique tel qu'un produit pharmaceutique ou un autre agent médicinal dans une gangue comprenant un gel de silice contenu dans un lipide. On comprime la composition ainsi formée pour en faire des comprimés ou on la présente sous d'autres formes dosées comme des capsules, de la poudre, une suspension liquide, etc. Le mode d'administration consiste à traiter un animal vivant en lui administrant par voie interne les comprimés ou autres formes dosées de l'invention décrites ci-dessus et contenant l'agent

075379

- 6 -

voulu à activité pharmaceutique. Ainsi administrés, les comprimés ou les autres formes dosées assurent une libération prolongée de l'agent à activité pharmaceutique pendant une période de temps que l'on peut régler de façon précise en faisant varier la composition de la gangue. Si l'on désire fournir un moyen de libération immédiate d'une fraction de l'agent à activité pharmaceutique, les comprimés ou autres formes dosées ainsi fournis peuvent servir de noyaux centraux, ou bien une quantité supplémentaire de l'agent actif peut être appliquée sur les noyaux sous forme d'un revêtement ou enrobage concentré. Le comprimé enrobé ainsi obtenu assure, par administration par voie interne, une dose immédiate réglée de l'agent actif, le reste de cet agent actif étant libéré avec retard et prolongation sur la période déterminée par la composition du noyau central.

Les lipides convenant pour la préparation de la gangue de l'invention peuvent être choisis parmi le groupe constitué par les alcools gras ayant 16 à 44 atomes de carbone, les acides gras ayant 12 à 28 atomes de carbone, les esters dérivés d'alcools ayant 2 à 44 atomes de carbone et d'acides ayant 2 à 28 atomes de carbone, les esters de composés polyhydroxylés aliphatiques ayant 3 à 6 atomes de carbone et d'acides gras ayant 10 à 28 atomes de carbone, les esters de composés polyhydroxylés aliphatiques ayant 3 à 6 atomes de carbone et d'acides gras ayant 10 à 28 atomes de carbone, certains au moins des groupes hydroxyle de ces composés aliphatiques étant estérifiés par des acides gras contenant 2 à 4 atomes de carbone, et des

cires. Il est préférable que le lipide ait un point de fusion compris entre environ 50° et 90°C.

Parmi les alcools gras appropriés, il y a les alcools myristilique, cétylique, stéarylique, arichidylrique, béhénylique, carnaubylrique, cérylique, mélisylrique et 12-hydroxystéarylique.

Comme exemples d'acides gras appropriés, il y a les acides myristique, palmitique, stéarique, arachidique et 12-hydroxystéarique.

Des exemples d'esters appropriés sont le myristate de cétyle, le palmitate de cétyle, le stéarate de cétyle et le stéarate de stéaryle.

Des exemples d'esters appropriés de composés polyhydroxylés aliphatiques et d'acides gras sont le tristéarate de glycéryle, le distéarate de glycéryle, le monostéarate de glycéryle, le tripalmitate de glycéryle, le dipalmitate de glycéryle, le monopalmitate de glycéryle, le trimyristate de glycéryle, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de noix de coco hydrogénée, le distéarate de propylène-glycol et le tristéarate de sorbitanne.

Des exemples d'esters de composés polyhydroxylés appropriés dont certains des groupes hydroxyle sont estérifiés par des acides gras sont le distéarate d'acétylglycéryle et le monostéarate de diacétylglycéryle.

Des exemples de cires appropriées sont la cire de paraffine, la cire de pétrolatum ou de vaseline, des cires minérales comme l'ozokérite, la cérésine, la cire d'Utah, des cires d'insectes comme la cire d'abeilles ou la cire de Chine, et des cires végétales

comme la cire de carnauba ou la cire du Japon.

Parmi les lipides appropriés énumérés ci-dessus, ceux qui sont préférés sont l'alcool stéarylique, l'alcool cétyle, l'acide stéarique et l'acide palmitique, puisque ces produits sont aisément disponibles dans le commerce, qu'ils ont des spécifications reproductibles et donnent des résultats reproductibles, et qu'ils sont relativement peu onéreux.

Bien qu'on puisse utiliser à certaines fins de la silice ayant une dimension particulière maximale de 0,1 mm, on obtient de loin les meilleurs résultats en utilisant de la silice extrêmement fine, comme la silice colloïdale ayant une dimension particulière finale maximum d'environ 20 millimicrons. La dimension particulière finale minimum n'a pas une importance fondamentale et, en fait, on peut obtenir des résultats de qualité supérieure en utilisant de la silice ayant une dimension particulière finale aussi réduite que cela est pratiquement possible. La silice colloïdale a tendance à former de faibles agglomérats consistant en agrégats lâches de particules ne nécessitant qu'un peu d'énergie pour en effectuer la séparation. Telle qu'elle est utilisée dans le présent exposé, l'expression "dimension particulière finale" indique la dimension des particules individuelles dans les agglomérats ou agrégats. Des produits du commerce ayant une dimension particulière finale d'environ 2 à environ 20 millimicrons se sont avérés hautement satisfaisants.

En plus de la dimension particulière, une grande surface de contact est hautement souhaitable. Peuvent servir des silices colloïdales ayant des surfa-

075079

- 9 -

ces externes de contact d'environ $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ à environ $3000 \text{ m}^2/\text{g}$. La gamme préférée va d'environ 100 à environ $400 \text{ m}^2/\text{g}$.

Parmi les matières appropriées et disponibles à l'échelle commerciale il y a la silice Quas F-20 ayant une dimension particulaire finale d'environ 12 millimicrons et une surface de contact d'environ $325 \text{ m}^2/\text{g}$, "Cabosil", qualité M5, une silice de pyrogénéation (c'est-à-dire une silice obtenue par pyrogénéation) ayant une dimension particulaire finale d'environ 15 millimicrons et une surface de contact d'environ $200 \text{ m}^2/\text{g}$, et Santocel-Z, un aérogel de silice ayant une dimension particulaire finale d'environ 10 à 20 millimicrons et une surface de contact d'environ $325 \text{ m}^2/\text{g}$. On peut bien entendu utiliser d'autres produits, du commerce ou autres, ceux ayant les plus petites dimensions particulières et les plus grandes surfaces de contact étant généralement préférés.

Un avantage de l'utilisation de silice colloïdale est qu'elle forme un gel dans la gomme, qui est bien plus homogène que d'autres formes de silice, produisant ainsi une composition bien plus uniforme assurant une libération plus uniforme. En raison de la plus grande uniformité, de telles formes dosées à libération prolongée ont une plus grande marge de sécurité. En outre, il en résulte une plus grande solidité mécanique du comprimé et un comprimé plus dur, ce qui permet un processus plus uniforme d'érosion.

Bien que le rapport pondéral souhaité entre lipide et silice dépende quelque peu de la nature de ces substances elles-mêmes, ainsi que de la nature du

575379

- 10 -

médicament, une gamme pondérale préférée de rapport pondéral entre lipide et silice colloïdale va d'environ 1:1 à 100:1, et une gamme optimale va d'environ 3:1 à 8:1.

Puisque le présent procédé de fourniture de doses unitaires à libération prolongée et les compositions ainsi produites ne sont pas limitées par les propriétés physiques ou chimiques des agents actifs utilisés, on peut y faire entrer un grand nombre de produits actifs ayant diverses propriétés physiques et chimiques. Voici une liste de produits pharmaceutiques ou produits actifs représentatifs, le nom indiqué étant celui du composé chimique ou le nom général, produits qui peuvent servir à fabriquer des produits dosés à libération prolongée selon la présente invention :

Analgésiques ou Antipyrétiques

Aspirine

Acétaminophène

Antibiotiques

Pénicilline

Tétracycline

Chlorotétracycline

Oxytétracycline

Néomycine

Chloramphénicol

Antihistaminiques

Bromophéniramine

Carbinexamine

Chlorophéniramine

Phéniramine

Rotoxamine

Antispasmodiques

Atropine
Hyoscyamine
Glycopyrrrolate
Poldine
Scopolamine

Agents anti-toux

Dextrométhorphan
Noscopine (Narcotine)

Diurétiques

Aminophylline
Benzothiazide

Hormones

Dienœstrol
Dexaméthasone
Diéthylstilboestrol
Méthyltestostérone
Progestérone
Hydrocortisone

Hypotensifs et Vasodilatateurs

Tétranitrate de pentaérythrityle
Tétranitrate d'érythrityle
Nitroglycérine

Sédatifs et Hypnotiques

Pentabarbital
Phénobarbital
Secobarbital
Codéine
Bromisovalum
Carbromal
Barbital
Amobarbital
Butabarbital

- 12 -

Sulfonamides

Sulfaméthoxydiazine

Sulfaéthiodole

Sympathicomimétiques

Dextro-amphétamine

Amphétamine racémique

Méthamphétamine

Phényléphrine

Phénylpropanolamine

Tranquillisants

Butapérazine

Chloropromazine

Résérpine

Thiopropazate

Vitamines

Thiamine

Pyridoxine

On prépare la gangue en fondant le lipide et en ajoutant ensuite la silice colloïdale à la masse fondue. La silice colloïdale se disperse dans la masse fondue pour former un gel optiquement limpide et dont on peut augmenter la viscosité en augmentant la teneur en silice colloïdale. L'agent voulu à activité pharmaceutique est pulvérisé en une poudre fine, ayant de préférence moins de 0,25 mm, et on l'incorpore dans le gel fondu. On congèle ensuite la masse, on la découpe ou la brise en des granules commodes et l'on comprime pour obtenir des comprimés, ou bien l'on prépare d'autres formes dosées.

L'essai in vitro de la vitesse de libération de produit actif par la présente composition met en évi-

875379

- 13 -
e

dence une vitesse de libération uniforme sur une période prolongée de temps. En outre, lorsqu'on répète les expériences en utilisant les mêmes compositions, on obtient constamment un renouvellement précis des résultats d'origine.

La présente invention a de nombreux avantages par rapport à d'autres moyens et procédés de production de formes dosées à libération prolongée, même par rapport aux procédés faisant appel à l'idée de gangue. Un avantage majeur est la facilité de fabrication. Le présent procédé élimine la nécessité de solutions de granulations humides, dont les préparations sont fastidieuses et longues. La présente invention élimine l'utilisation de solvants organiques, avec les problèmes qui leur sont associés de toxicité et d'inflammabilité. En outre, on élimine le temps et le prix de revient des opérations d'élimination de solvant.

Un avantage additionnel de la présente invention est que les comprimés ainsi formés ont de meilleures propriétés physiques que ceux formés à partir de compositions de la technique antérieure. Par exemple, lorsqu'on forme des comprimés en utilisant les matières de gangue de la technique antérieure, le comprimé final a souvent de médiocres propriétés de passage. En outre, la chaleur formée durant le fonctionnement continu des machines de fabrication de comprimés provoque le collage des matières de la technique antérieure sur les poinçons. De plus, les compositions antérieures forment souvent des comprimés mous qui peuvent se briser. L'addition de lubrifiants aux granules de la technique antérieure n'a pas toujours réussi à soula-

ger les difficultés de fabrication. Au contraire, les compositions lipide-silice colloïdale de la présente invention forment des comprimés durs et extrêmement fermes. Les propriétés de passage sont excellentes, et les problèmes résultant de la brisure ou du collage n'existent pas.

Des lipides à point d'ébullition relativement bas, qui fondent rapidement et avec de faibles dépenses de chauffage, sont les principaux constituants de la gangue. Le nombre des opérations de fabrication peut être maintenu à son minimum absolu. La granulation humide et le séchage sont éliminés, ainsi que la distribution du lubrifiant dans la granulation finale. En raison des bonnes propriétés de passage résultant de la granulation, on peut fabriquer des comprimés à une vitesse extrêmement rapide. Cela n'est pas exact dans le cas des matières formant la gangue de la technique antérieure.

La solidité mécanique des comprimés résultants est plus grande que celle de comprimés formés à partir d'autres matières formant gangue. Ainsi, on peut soumettre ces nouveaux comprimés à tout traitement pharmaceutique ultérieur voulu.

Un autre avantage majeur de la présente invention est la précision de la reproductibilité des modes de libération. Dans les gangues de la technique antérieure, on utilise des substances ayant différents points de fusion. Cela aboutit quelquefois à des états non homogènes en raison de la séparation des diverses substances. Dans la présente invention les gangues résultantes sont homogènes.

Un autre avantage encore réside dans le fait que les lipides utilisés pour fabriquer les gangues de la présente invention sont bien moins coûteux que les gangues utilisées dans la technique antérieure. En outre, puisque la température nécessaire pour la mise en oeuvre est bien inférieure à celle utile pour d'autres gangues, on peut utiliser dans la présente invention des médicaments thermolabiles. De même, même lorsque ces faibles degrés de chauffage sont nuisibles au médicament, il existe un autre mode de mise en oeuvre, du fait que l'on peut fabriquer la gange en formant une masse analogue à une pâte, à partir du lipide, par addition d'un solvant approprié tel que le n-propanol. L'addition de la silice colloïdale à cette masse pâteuse aboutit à la formation de gel. L'addition subséquente du médicament, l'enlèvement du solvant et, finalement, la mise en oeuvre par les mêmes techniques que celles décrites ci-dessus donnent des résultats identiques.

Un autre avantage encore est que l'on peut aisément régler par le procédé de l'invention la variation de la vitesse de libération. L'addition de sels minéraux solubles dans l'eau ou d'autres composés inertes du point de vue pharmacologique et solubles dans l'eau comme la glycine, l'urée, ou le polyéthylène-glycol, accélère la libération du médicament. En outre, des gommes solubles dans l'eau, comme la méthyl-cellulose, la polyvinylpyrrolidone, ou l'alcool polyvinylique, ou des charges hydrophiles insolubles dans l'eau, comme la cellulose micro-cristalline, augmentent la vitesse de libération du médicament. De même, la vitesse de

libération du produit actif peut être augmentée par augmentation de la solubilité du produit actif par inclusion d'un additif approprié ou par modification chimique du produit actif. Si l'on désire réduire la vitesse de libération du produit actif, on peut modifier chimiquement le produit actif pour en réduire la solubilité. Par ailleurs, cela peut s'effectuer par addition à la gangue d'un polymère soluble dans les lipides et insolubles dans l'eau. L'éthylcellulose à des concentrations inférieures à 15 % convient bien à cette fin.

On peut fabriquer d'un certain nombre de façons des formes dosées pharmaceutiques finales. Il est généralement souhaitable d'avoir une portion du produit actif aisément et rapidement disponible. Les comprimés constituant le noyau peuvent être enrobés dans un récipient plat par des techniques classiques, avec application d'une dose initiale de produit actif dans l'enrobage. Ou bien, les comprimés constituant le noyau peuvent être revêtus d'une pellicule à l'aide d'agents filmogènes solubles dans l'eau de sorte que la dose initiale de produit actif soit incluse dans la pellicule. Une autre variante consiste à revêtir par compression des comprimés constituant des noyaux à l'aide d'un revêtement contenant la dose initiale de produit actif.

Les exemples suivants sont donnés en vue d'illustrer l'invention et ils ne doivent pas être considérés comme limitatifs.

Exemple 1 : Fabrication de comprimés de phénobarbital

On obtient une composition pour fabrication de comprimés en mesurant tout d'abord les quantités indiquées

075379

- 17 -

suyvantes des ingrédients suyvants :

	<u>g/10 000 comprimés</u>
Chlorhydrate de méthamphétamine	67
Phénobarbital	432
Phosphate de sodium tribasique monohydraté	225
"Cabosil" M-5 (silice)	230
Alcool stéarylique	<u>1046</u>
Poids de la charge	2000

On mélange les trois premiers ingrédients et on les broie pour obtenir une poudre fine. On fond l'alcool stéarylique dans un récipient de Hobart. On ajoute le Cabosil à la masse fondue. Finalement on ajoute le mélange de poudre à la masse fondue. On congèle la masse par refroidissement. On prépare des granules en utilisant un granulateur oscillant avec un tamis de 1,68 mm d'ouverture de mailles. On comprime les granules sur une machine rotative de fabrication de comprimés, en utilisant des poinçons concaves de 8,7 mm de profondeur. On finit les comprimés par un enrobage classique en récipient plat et l'on applique le chlorhydrate de méthamphétamine et le phénobarbital sur l'enrobage de sorte que le comprimé final contienne dans l'enrobage le tiers de la quantité de ces ingrédients.

Exemple 2 : Préparation de comprimés de bromophéniramine

On fabrique un noyau de comprimé à partir des ingrédients et des quantités ci-après :

	<u>g/10 000 comprimés</u>
Maléate de bromophéniramine	80
Chlorure de sodium	100
Cabosil M-5 (silice)	300
Alcool cétylique	<u>1120</u>
Poids de la charge	1600

075379

- 18 -

On fabrique le noyau par le même procédé que celui décrit ci-dessus dans l'exemple 1. On forme les noyaux sur une machine "Manesty Dry Cots", en utilisant des poinçons à face plate de 8,7 mm.

On prépare une composition d'enrobage en mélangeant les ingrédients suivants :

	<u>g/10 000 comprimés</u>
Maléate de bromophéniramine	40
"Avicel" (cellulose cristalline hautement purifiée; poids moléculaire: 30 000 - 50 000; dimensions particulières: 10 - 50 microns)	1525
Cabosil M-5 (silice)	5
Acide stéarique	30
Colorant	<u>quantité suffisante</u>
Poids de la charge	1600

On applique les enrobages sur les noyaux en utilisant pour l'enrobage des poinçons à face plate de 11,1 mm.

Dans les exemples suivants on fabrique des comprimés à partir des ingrédients indiqués pris dans les proportions citées, et selon le mode opératoire déjà décrit.

Exemple 3: Capsule à libération prolongée d'alcaloïdes de la Belladone.

	<u>g/10 000 capsules</u>
Sulfate d'hyoscyamine	2,074
Sulfate d'atropine	6,388
Bromhydrate d'hyoscine	0,130
Santocel-Z (silice)	297,5
Huile de ricin hydrogénée	<u>2200,0</u>
Poids de la charge	2500,0

On broie les trois premiers ingrédients avec 50 g environ de Santocel-Z. On fait ensuite fondre l'huile de ricin hydrogénée, et l'on ajoute à la masse fondue le reste du Santocel-Z. Finalement on ajoute au mélange la substance broyée tout d'abord préparée. On agite ensuite le mélange pour disperser les ingrédients et permettre la congélation du mélange. On pulvérise ensuite la masse ainsi congelée pour obtenir des granules de 2,38 mm, que l'on verse dans des capsules de gélatine n° 1.

Exemple 4 : Décongestif-antihistaminique à libération prolongée

	<u>g/10 000 comprimés</u>
Chlorhydrate de phényléphrine	100
Chlorhydrate de phénylpropylamine	100
Maléate de chlorophéniramine	80
Silice colloïdale	400
Huile de noix de coco hydrogénée	<u>1620</u>
Poids de la charge	2300

On broie ensemble les trois premiers ingrédients. On fait ensuite fondre l'huile de noix de coco hydrogénée, et on lui ajoute la silice colloïdale. Puis on disperse les substances broyées dans la masse fondue que l'on laisse ensuite se congeler. On broie la composition congelée pour produire des granules de 1,68 mm environ. On utilise la matière granulaire pour fabriquer des comprimés de 8,75 mm à courbure normale. On finit les comprimés par enrobage classique en récipient plat, avec application à l'enrobage de quantités suffisantes de produits actifs pour que le tiers des

quantités totales de chacun des produits actifs se trouve dans l'emballage.

Exemple 5 : Comprimé de sulfate de quinidine à libération prolongée

	<u>g/10 000 comprimés</u>
Sulfate de quinidine (0,25 mm)	1500
Éthyl-cellulose	200
Alcool stéarylique	2000
Silice colloïdale	<u>300</u>
Poids de la charge	4000

On fait fondre l'alcool stéarylique et on lui ajoute la silice colloïdale. Puis on ajoute l'éthyl-cellulose à la masse fondue. Finalement on disperse le sulfate de quinidine dans la masse fondue et l'on congèle cette masse. On fait passer la masse congelée à travers un granulateur oscillant muni d'un tamis de 2,00 mm d'ouverture de mailles. On comprime les granules en utilisant des poinçons à face plate de 10,3 mm pour former les comprimés.

Exemple 6 : Comprimé de glycopyrrolate-phénobarbital à libération prolongée

	<u>g/ 10 000 comprimés</u>
Glycopyrrolate	20
Phénobarbital	130
Phénobarbital sodique	570
Acide 12-hydroxystéarique	730
Silice colloïdale	250
Cellulose micro-cristalline	<u>100</u>
Poids de la charge	1800

On mélange les trois premiers ingrédients et l'on broie le mélange pour former une poudre de 0,25 mm

de dimensions particulières. On fait ensuite fondre l'acide 12-hydroxystéarique. On ajoute tout d'abord la silice colloïdale, puis les produits actifs broyés et finalement la cellulose microcristalline et l'on délaye dans la masse fondue. On laisse se congeler la masse, et l'on fait passer cette masse ainsi congelée dans un broyeur comportant un tamis de 2,00 mm d'ouverture de mailles. On fabrique des comprimés à partir de la masse ainsi broyée en utilisant des poinçons et matrices à courbure normale de 10,3 mm.

On doit comprendre que l'invention ne se limite pas aux seuls détails exacts de mode opératoire ou aux seuls composés, compositions ou modes opératoires exactement présentés et décrits, car des modifications et équivalences évidentes vont apparaître à l'homme de l'art. L'invention ne doit donc être limitée que par les revendications du résumé ci-après.

REVENDICATIONS

1. Une composition destinée à être administrée par voie interne à un être vivant et qui, lorsqu'elle est administrée de la sorte, assure une libération prolongée d'un agent actif du point de vue pharmaceutique, qu'elle contient, cette composition comprenant ledit agent actif du point de vue pharmaceutique, dispersé dans une gangue solide comprenant un lipide pharmaceutiquement acceptable et de la silice ayant une dimension particulière finale maximum de 0,1 mm.

2. La composition de la revendication 1, dans laquelle la silice est de la silice colloïdale.

3. Une composition suivant la revendication 2, dans laquelle le lipide est choisi dans le groupe comprenant les alcools gras de 16 à 44 atomes de carbone, les acides gras de 12 à 28 atomes de carbone, les esters dérivant d'alcools ayant de 2 à 44 atomes de carbone et d'acides ayant de 2 à 28 atomes de carbone, les esters de composés polyhydroxy aliphatiques ayant de 3 à 6 atomes de carbone, avec des acides gras de 10 à 28 atomes de carbone, les esters de composés polyhydroxy aliphatiques ayant de 3 à 6 atomes de carbone avec des acides gras de 10 à 28 atomes de carbone, certains au moins des groupes hydroxyl^{es} étant estérifiés avec des acides gras contenant de 2 à 4 atomes de carbone, et des cires.

4. Une composition suivant la revendication 2, dans laquelle le rapport en poids du lipide à la silice est d'environ 1/1 à 100/1, de préférence d'environ 3/1 à 8/1.

5. Une composition suivant la revendication 2, dans laquelle le lipide est l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide 12-hydroxystéarique, l'huile de ricin hydrogénée ou l'huile de noix de coco hydrogénée.

6. Une composition suivant la revendication 2, ayant des propriétés de libération prolongée, comprenant un noyau central comportant un lipide acceptable en pharmacie, de la silice

colloïdale, et un agent actif du point de vue pharmaceutique, ce noyau comportant un revêtement comprenant ledit agent actif en pharmacie dans un véhicule acceptable en pharmacie, assurant une libération rapide de cet agent actif en pharmacie.

7. Un procédé de préparation d'une composition convenant pour traiter un être vivant en lui administrant cette composition par voie interne, composition qui, lorsqu'elle est ainsi administrée, assure une libération retardée d'un agent pharmaceutiquement actif qu'elle contient, ce procédé comprenant la dispersion de cet agent pharmaceutiquement actif dans une gangue comprenant un lipide acceptable en pharmacie et de la silice ayant une dimension particulière finale maximum d'environ 0,1 mm.

8. Le procédé de la revendication 7, dans lequel la silice est de la silice colloïdale.

9. Le procédé de la revendication 7, dans lequel le lipide est choisi dans le groupe comprenant les alcools gras ayant de 16 à 44 atomes de carbone, les acides gras de 12 à 28 atomes de carbone, les esters dérivant d'alcools ayant de 2 à 44 atomes de carbone et d'acides ayant de 2 à 28 atomes de carbone, les esters de composés polyhydroxy aliphatiques ayant de 3 à 6 atomes de carbone avec des acides gras ayant de 10 à 28 atomes de carbone, les esters de composés polyhydroxy aliphatiques de 3 à 6 atomes de carbone avec des acides gras ayant de 10 à 28 atomes de carbone, certains au moins des groupes hydroxyles étant estérifiés avec des acides gras contenant de 2 à 4 atomes de carbone, et des cires.

10. Le procédé de la revendication 7, dans lequel le lipide est l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide 12-hydroxystéarique, l'huile de ricin hydrogénée ou l'huile de noix de coco hydrogénée.

11. Un procédé suivant la revendication 7, dans lequel la silice a une dimension particulière finale maximum d'en-

viron 20 millimicrons et une surface externe d'environ 100 à 250 m² par gramme.

12. Un procédé suivant la revendication 7, dans lequel le rapport en poids du lipide à la silice est d'environ 1/1 à 100/1, de préférence d'environ 3/1 à 8/1.

13. Un procédé suivant la revendication 7, dans lequel la composition est fournie sous la forme d'un noyau, et dans lequel, par dessus ce noyau, est prévu un enrobage ou revêtement comprenant l'agent pharmaceutiquement actif dans un véhicule pharmaceutiquement actif assurant une libération rapide de cet agent actif.

14. Une composition pour l'administration interne à un être vivant et qui, lorsqu'elle est ainsi administrée, assure une libération prolongée d'un agent pharmaceutiquement actif qu'elle contient, cette composition comprenant cet agent pharmaceutiquement actif dispersé dans une gangue solide comportant un lipide normalement solide, acceptable en pharmacie, et de la silice ayant une dimension particulière finale maximum de 0,1 mm, cette composition ayant été préparée en mélangeant les ingrédients mentionnés, tandis que le lipide est dans un état fluide, en congelant le mélange, en granulant ce mélange et, si on le désire, en comprimant le mélange congelé en tablettes ou en comprimés.

15. Un procédé de préparation d'une composition convenant pour le traitement d'un être vivant en lui administrant cette composition par voie interne, composition qui, lorsqu'elle est ainsi administrée, assure une libération prolongée d'un agent pharmaceutiquement actif qu'elle contient, ce procédé comprenant la dispersion de cet agent pharmaceutiquement actif dans une gangue comportant un lipide normalement solide, pharmaceutiquement actif, et de la silice ayant une dimension particulière finale maximum d'environ 0,1 mm, en employant les phases comportant le

075379

mélange des ingrédients mentionnés, tandis que le lipide est chauffé à un état fluide, la congélation de ce mélange, la granulation dudit mélange et, si on le désire, la compression du mélange congelé en tablettes ou en comprimés.

16. Les compositions et les procédés de préparation, tels que décrits ci-dessus, notamment dans les exemples donnés, Bruxelles, le 20 janvier 1966.

P.Pon de la société dite : A.H.ROBINS COMPANY, INC.

P.Pon. J. GEVERS & Co.

